

PCT

## REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultative)  
(10 caractères au maximum) DPH 030 - PCT

## Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

Nouvelle cyclosporine ayant un profil d'activité amélioré

## Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

DEBIOPHARM S.A.  
17, rue des Terreaux  
1000 Lausanne 9  
Suisse

☐ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

021 - 321 01 11

n° de télécopieur

021 - 321 01 78

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat) :

Suisse

Domicile (nom de l'Etat) :

Suisse

Cette personne est  
déposant pour :

☐ tous les Etats  
désignés

☒ tous les Etats désignés sauf  
les Etats-Unis d'Amérique

☐ les Etats-Unis d'Amérique  
seulement

☐ les Etats indiqués dans  
le cadre supplémentaire

## Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Dr. WENGER Roland M.  
Grenzacherweg 45  
4125 Riehen  
Suisse

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée,  
ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Suisse

Domicile (nom de l'Etat) :

Suisse

Cette personne est  
déposant pour :

☐ tous les Etats  
désignés

☐ tous les Etats désignés sauf  
les Etats-Unis d'Amérique

☒ les Etats-Unis d'Amérique  
seulement

☐ les Etats indiqués dans  
le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

## Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom  
du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☐ mandataire

☐ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

DEBIOPHARM S.A.  
Attn. : Mme CURRAT Vanessa  
17, rue des Terreaux  
1000 Lausanne 9  
Suisse

n° de téléphone

021 - 321 01 11

n° de télécopieur

021 - 321 01 78

n° de téléimprimeur

☒ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.



## Suite du cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU AUTRE(S) INVENTEUR(S)

*Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.*

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

MUTTER Manfred  
Ch. de la Venoge 9  
1028 Préverenges  
Suisse

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement  
☒ déposant et inventeur  
☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Allemagne

Domicile (nom de l'Etat) :

Suisse

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

RUCKLEZ Thomas  
Université de Lausanne, Institut de  
chimie organique BCH - Dorigny  
1015 Lausanne  
Suisse

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement  
☒ déposant et inventeur  
☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Allemagne

Domicile (nom de l'Etat) :

Suisse

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☒ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement  
☐ déposant et inventeur  
☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement  
☐ déposant et inventeur  
☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les Etats désignés ☐ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique ☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement ☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe



## Cadre n° V DESIGNATION D'ETATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9 a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être.)

## Brevet régional

- ☒ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SZ Swaziland, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre Etat qui est un Etat contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☒ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre Etat qui est un Etat contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☒ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre Etat qui est un Etat membre de l'OAPI et un Etat contractant du PCT. Si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

## Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

- |   |  |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Arménie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lituanie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Autriche                                   | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie                                  | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettonie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan                                | <input checked="" type="checkbox"/> MD République de Moldova                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine                         | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbade                                    | <input checked="" type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarie                                   | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brésil                                     | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Bélarus                                    | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                                     | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norvège                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein              | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN Chine                                      | <input checked="" type="checkbox"/> PL Pologne                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba                                       | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ République tchèque                         | <input checked="" type="checkbox"/> RO Roumanie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Allemagne                                  | <input checked="" type="checkbox"/> RU Fédération de Russie                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Danemark                                   | <input checked="" type="checkbox"/> SD Soudan                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> SE Suède                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Espagne                                    | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapour                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finlande                                   | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovénie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Royaume-Uni                                | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovaquie                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Géorgie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana                                      | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadjikistan                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambie                                     | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkménistan                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> <del>GN Guinée</del>                          | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turquie                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hongrie                                    | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonésie                                  | <input checked="" type="checkbox"/> UG Ouganda                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israël                                     | <input checked="" type="checkbox"/> US Etats-Unis d'Amérique                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Islande                                    | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon                                      | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya                                      | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yougoslavie                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirghizistan                               | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR République de Corée                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan                                 |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie                               |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka                                  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Libéria                                    |  |

Cases réservées pour la désignation (aux fins d'un brevet national) d'Etats qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- ☒ GD Grenade
- ☐ .....

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration contenant la désignation en question et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.



## Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITE

☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

| Date de dépôt<br>de la demande antérieure<br>(jour/mois/année) | Numéro<br>de la demande antérieure | Lorsque la demande antérieure est une : |  |  |
|--|------------------------------------|---|--|--|
|  |                                    | demande nationale :<br>pays             | demande régionale : *<br>office régional | demande internationale :<br>office récepteur |
| (1)<br>01.07.1998  | 1405/98                            | Suisse                                  |  |  |
| (2)  |                                    |   |  |  |
| (3)  |                                    |   |  |  |

☐ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau International une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) :

\* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4 (9.3)(iii)). Voir le cadre supplémentaire.

## Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

|   |   |          |                           |
|---|---|----------|---------------------------|
| Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : | Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : |          |                           |
| ISA/  | Date (jour/mois/année)  | Numéro   | Pays (ou office régional) |
|   | 18.03.99  | SN 31241 | CH OEB                    |

## Cadre n° VIII BORDEREAU: LANGUE DE DEPOT

|   |  |
|---|--|
| La présente demande internationale contient le nombre de feuilles suivant : | Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale :                                      |
| requête : 1   | 1. <input checked="" type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes   |
| description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 1             | 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé   |
| revendications : 1  | 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant :                                |
| abrégé : 1  | 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature   |
| dessins : 3   | 5. <input checked="" type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :             |
| partie de la description réservée au listage des séquences : _____          | 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) :  |
| Nombre total de feuilles : _____  | 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés      |
|   | 8. <input type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur |
|   | 9. <input type="checkbox"/> autres éléments (préciser) :   |

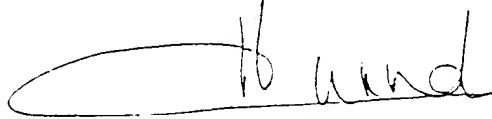
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :

Langue de dépôt de la demande internationale : Français

## Cadre n° IX SIGNATURE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE

A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.

DEBIOPHARM S.A.  
17, rue des Terreaux  
1003 LAUSANNE  
SUISSE



Vanessa CURRAT  
Département Propriété Intellectuelle

Réservé à l'office récepteur

|   |   |
|---|---|
| 1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :  | 2. Dessins :<br><input type="checkbox"/> reçus :<br><input type="checkbox"/> non reçus :                              |
| 3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale : |   |
| 4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :   |   |
| 5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA/   | 6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche. |

Réservé au Bureau International

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau International :







# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

|   |  |  |
|---|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br>DPH 030 - PCT  | POUR SUITE A DONNER <small>voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)</small>                    |  |
| Demande internationale n°<br>PCT/IB99/01232   | Date du dépôt international (jour, mois, année)<br>30/06/1999  | Date de priorité (jour, mois, année)<br>01/07/1998 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB<br>C07K7/64  |  |  |
| Déposant<br>DEBIOPHARM S.A. et al.  |  |  |
| <p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent : feuilles.</p>   |  |  |
| <p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul> |  |  |
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale<br>22/01/2000   | Date d'achèvement du présent rapport<br>18/05/2000   |  |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international<br> Office européen des brevets<br>D-80298 Munich<br>Tél. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epcmu d<br>Fax. +49 89 2399 - 4465  | Fonctionnaire autorisé<br>G. Willière<br>N° de téléphone +49 89 2399 3548<br> |  |



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/01232

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

**Description, pages:**

1-18                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-7                      version initiale

**Dessins, feuilles:**

1/3-3/3                  version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :  
☐ des revendications,   n°s :  
☐ des dessins,            feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/IB99/01232

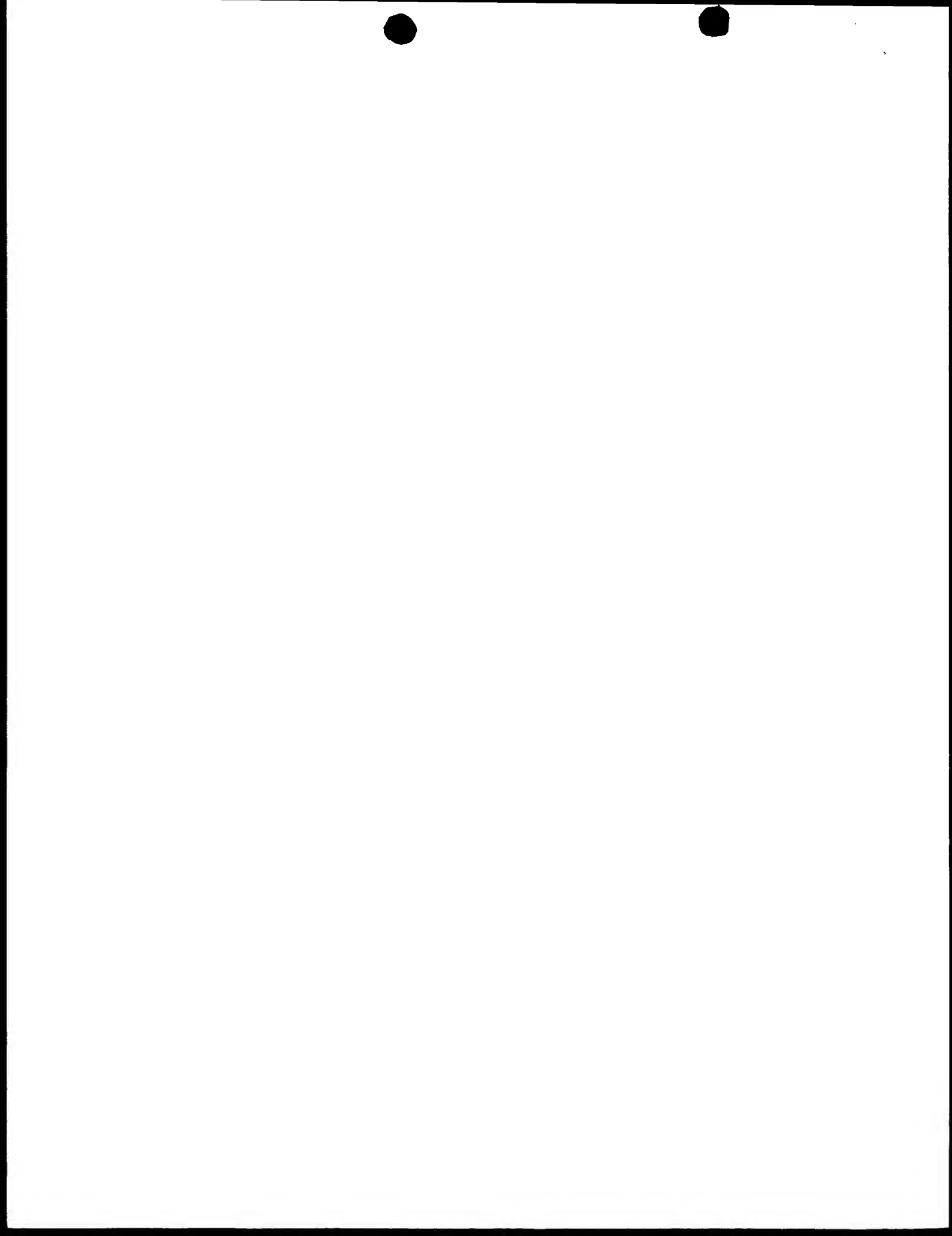
**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

|  |                          |
|--|--------------------------|
| Nouveauté                              | Oui : Revendications 1-7 |
|  | Non : Revendications     |
| Activité inventive                     | Oui : Revendications 1-7 |
|  | Non : Revendications     |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-7 |
|  | Non : Revendications     |

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**



Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP-A-0 484 281 (SANDOZ AG ;SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE)) 6 mai 1992 (1992-05-06), cité dans la demande.

D2: PAPAGEORGIOU C ET AL: 'ANTI HIV-1 ACTIVITY OF A HYDROPHILIC CYCLOSPORIN DERIVATIVE WITH IMPROVED BINDING AFFINITY TO CYCLOPHILIN A' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 1, 1996, pages 23-26, 497, cité dans la demande.

D3: WO 97 04005 A (CHEM AG C ;LUECHINGER JEAN M (CH)) 6 février 1997 (1997-02-06), cité dans la demande.

2. La présente demande traite une cyclosporine (CsA) ayant une forte activité inhibitrice du HIV-1 et n'ayant pas l'activité immunosuppressive de la CsA, son utilisation pharmaceutique et une composition pharmaceutique la comprenant.
3. Aucun document cité dans le rapport de recherche international ne divulgue les composés revendiqués. Il a été démontré dans D2 et D3 que l'augmentation du caractère hydrophile des CsA diminue la pénétration de ces substances dans les cellules, ce qui implique une diminution de leurs activités anti-HIV-1. Il en suit que l'homme de l'art n'a pas pu prévoir qu'une élongation de la chaîne alkyl en position 4 de la CsA résultait n'est en moins dans des composés ayant une forte activité inhibitrice du HIV-1 et n'ayant pas l'activité immunosuppressive de la CsA.
4. Le sujet des revendications est donc nouveau et inventif vis-à-vis de l'art antérieur cité dans le rapport de recherche internationale (articles 33(2) et (3) PCT).





## TRAITÉ DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

|   |   |
|---|---|
| <b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année)<br>17 février 2000 (17.02.00)        | <b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b><br>DPH 030 - PCT |
| <b>Demande internationale no</b><br>PCT/IB99/01232                              | <b>Date de priorité</b> (jour/mois/année)<br>01 juillet 1998 (01.07.98)   |
| <b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année)<br>30 juin 1999 (30.06.99) |   |
| <b>Déposant</b><br>WENGER, Roland, M. etc                                       |   |

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

22 janvier 2000 (22.01.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Juan Cruz

no de téléphone: (41-22) 338.83.38



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>DPH 030 - PCT                                     |   | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/IB99/01232  | International filing date (day month year)<br>30 June 1999 (30.06.99) | Priority date (day month year)<br>01 July 1998 (01.07.98)   |  |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07K 7 64. |   |   |  |
| Applicant<br>DEBIOPHARM S.A.   |   |   |  |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and or drawings which have been amended and are the basis for this report and or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)

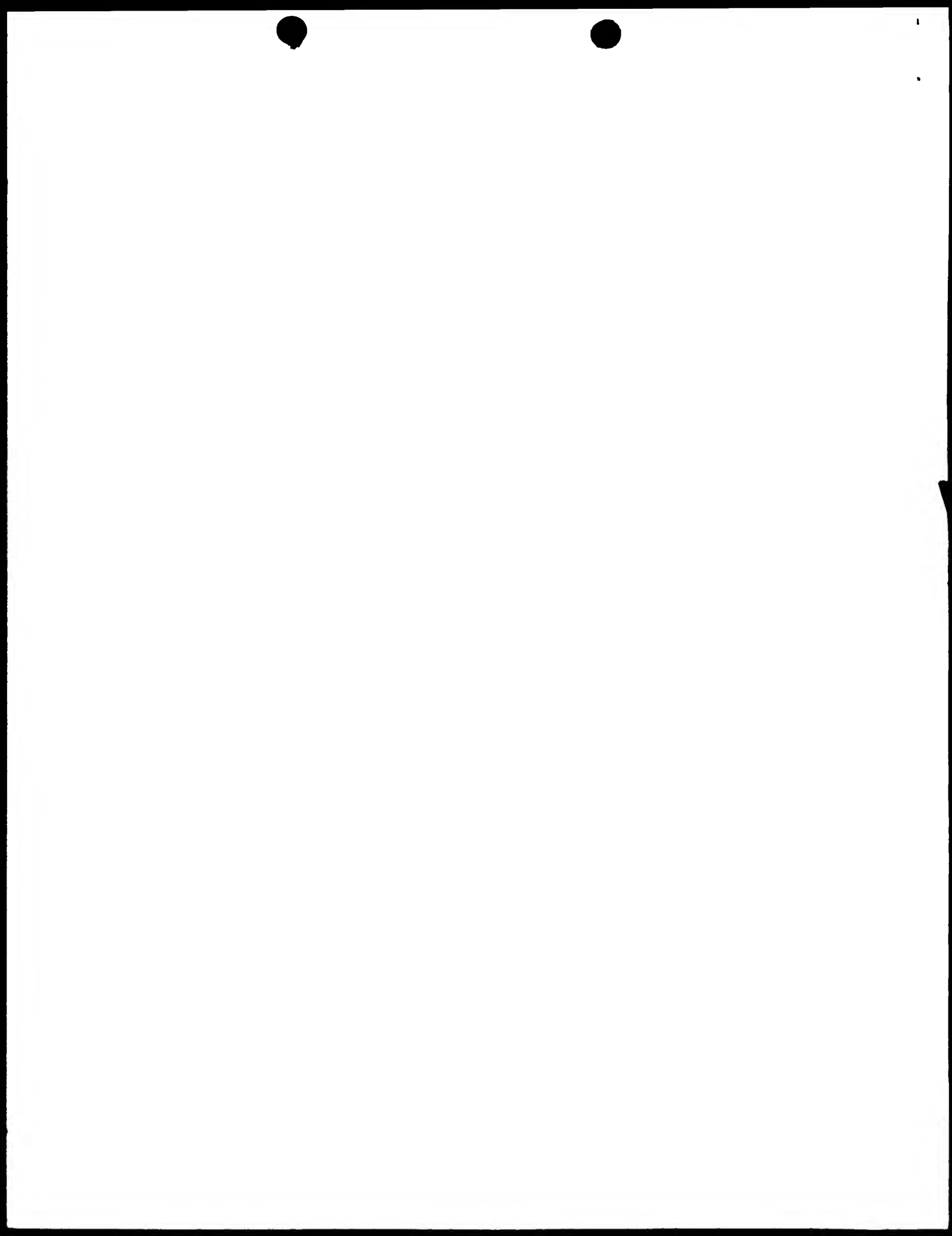
These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|  |   |
|--|---|
| Date of submission of the demand<br>22 January 2000 (22.01.00) | Date of completion of this report<br>18 May 2000 (18.05.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA EP                        | Authorized officer  |
| Facsimile No.  | Telephone No.   |

RECEIVED  
MAR 30 2001  
TECH CENTER 1600/2900



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB99/01232

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*

☒ the international application as originally filed.

☒ the description. pages 1-18 . as originally filed.

pages \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_

pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_

☒ the claims. Nos. 1-7 . as originally filed.

Nos. \_\_\_\_\_ . as amended under Article 19.

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_

☒ the drawings. sheets fig 1 3-3 3 . as originally filed.

sheets fig \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

sheets fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_

sheets fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

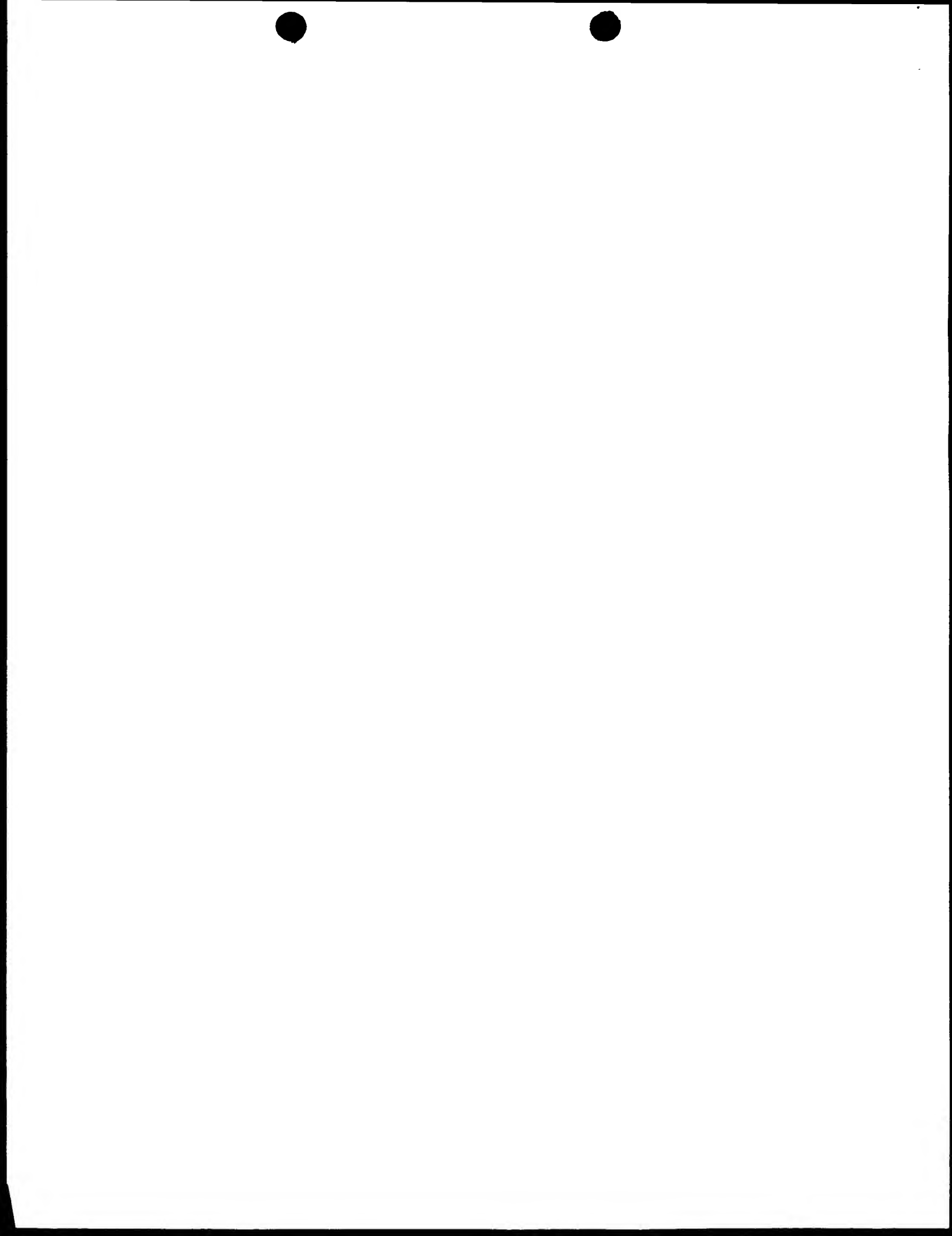
☐ the description. pages \_\_\_\_\_

☐ the claims. Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings. sheets fig \_\_\_\_\_

3 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IB 99/01232

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

|                               |        |     |     |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-7 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-7 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-7 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |

## 2. Citations and explanations

## 1. Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 484 281 (SANDOZ AG; SANDOZ LTD (CH);  
SANDOZ AG (DE)) 6 May 1992 (1992-05-06)  
(cited in the application)

D2: PAPAGEORGIOU C ET AL: "ANTI HIV-1 ACTIVITY OF A  
HYDROPHILIC CYCLOSPORIN DERIVATIVE WITH IMPROVED  
BINDING AFFINITY TO CYCLOPHILIN A" BIOORGANIC &  
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Vol. 6, No. 1,  
1996, pages 23-26, 497  
(cited in the application)

D3: WO 97 04005 A (CHEM AG C; LUECHINGER JEAN M  
(CH)) 6 February 1997 (1997-02-06)  
(cited in the application)

2. The present application relates to a cyclosporin  
(CsA) having a strong HIV-1 inhibitory activity and  
not having the immunosuppressive activity of CsA,  
the pharmaceutical use thereof and a pharmaceutical  
composition containing same.

3. None of the documents cited in the international





search report discloses the compounds claimed. In D2 and D3, it has been shown that increasing the hydrophilic nature of CsA reduces the cell penetration of same, which results in a decrease in the anti-HIV-1 activities thereof. It follows that a person skilled in the art could not have foreseen that an elongation of the alkyl chain in position 4 of the CsA would, nonetheless, lead to compounds having a strong HIV-1 inhibitory activity and not having the immunosuppressive activity of CsA.

4. The subject matter of the claims is therefore novel and inventive in relation to the prior art cited in the international search report (PCT Article 33(2) and (3)).



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

|   |   |  |
|---|---|--|
| Reference du dossier du déposant ou du mandataire<br><b>DPH 030 - PCT</b> | <b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après<br><b>A DONNER</b> |  |
| Demande internationale n°<br><b>PCT/IB 99/01232</b>                       | Date du dépôt international (jour mois année)<br><b>30/06/1999</b>  | Date de priorité (la plus ancienne) (jour mois année)<br><b>01/07/1998</b> |
| Déposant<br><b>DEBIOPHARM S.A. et al.</b>                                 |   |  |

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

## 1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☒ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention

1. ☐ Aucune des figures n'est à publier.



**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 C07K7/64 A61K38/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale: nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A ✓       | EP 0 484 281 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE))<br>6 mai 1992 (1992-05-06)<br>page 4, ligne 45 - ligne 56  |                               |
| A ✓       | PAPAGEORGIOU C ET AL: "ANTI HIV-1 ACTIVITY OF A HYDROPHILIC CYCLOSPORIN DERIVATIVE WITH IMPROVED BINDING AFFINITY TO CYCLOPHILIN A"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 1, 1996, pages 23-26, 497, XP000615812 |                               |
| A ✓       | WO 97 04005 A (CHEM AG C ; LUECHINGER JEAN M (CH)) 6 février 1997 (1997-02-06)  |                               |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

**Catégories spéciales de documents cités**

- A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- & document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office European des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 eponl  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cervigni, S



| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>members: | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|---------------------------|---------------------|
| EP 0484281                                | A | 06-05-1992          | AT 148469 T               | 15-02-1997          |
|   |   |                     | AU 649277 B               | 19-05-1994          |
|   |   |                     | AU 8692391 A              | 07-05-1992          |
|   |   |                     | CA 2054590 A              | 03-05-1992          |
|   |   |                     | CS 9103297 A              | 13-05-1992          |
|   |   |                     | DE 69124459 D             | 13-03-1997          |
|   |   |                     | DE 69124459 T             | 10-07-1997          |
|   |   |                     | DK 484281 T               | 17-02-1997          |
|   |   |                     | ES 2095926 T              | 01-03-1997          |
|   |   |                     | FI 915135 A               | 03-05-1992          |
|   |   |                     | GR 3022592 T              | 31-05-1997          |
|   |   |                     | HK 1005741 A              | 22-01-1999          |
|   |   |                     | HU 212674 B               | 30-09-1996          |
|   |   |                     | IL 99912 A                | 12-09-1996          |
|   |   |                     | JP 2740775 B              | 15-04-1998          |
|   |   |                     | JP 5208996 A              | 20-08-1993          |
|   |   |                     | MX 9101869 A              | 01-04-1993          |
|   |   |                     | PT 99410 A,B              | 30-09-1992          |
|   |   |                     | SK 278808 B               | 04-03-1998          |
|   |   |                     | US 5767069 A              | 16-06-1998          |
|   |   |                     | ZA 9108718 A              | 03-05-1993          |
|   |   |                     | PL 168609 B               | 29-03-1996          |
|   |   |                     | RU 2085589 C              | 27-07-1997          |
| WO 9704005                                | A | 06-02-1997          | AU 6700196 A              | 18-02-1997          |
|   |   |                     | BR 9609795 A              | 16-03-1999          |
|   |   |                     | CA 2226880 A              | 06-02-1997          |
|   |   |                     | CN 1192750 A              | 09-09-1998          |
|   |   |                     | CZ 9800051 A              | 15-04-1998          |
|   |   |                     | EP 0842191 A              | 20-05-1998          |
|   |   |                     | HU 9900405 A              | 28-06-1999          |
|   |   |                     | NO 980195 A               | 15-01-1998          |
|   |   |                     | PL 324531 A               | 08-06-1998          |





PCT

World Organisation of Intellectual Property  
International office

International application published by virtue of the Patent Cooperation Treaty (PCT)

(51) International classification of patents  
C07K, 7 64, A61K, 38 13

(11) International publication number:

WO 00/01715

A1 (43) International publication date:

13 January 2000 (13.01.00)

(21) International application no. PCT IB99 01232

(22) International filing date: 30 June 1999  
(30.06.99)

(30) Information relating to priority:  
1405 98 01 July 1998 (01.07.98) CH

(71) Applicant (*for all designated countries except US*):

DEBIOPHARM S.A. (CH/CH): 17 rue des  
Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/applicants (*US only*): WENGER,  
Roland, M (CH/CH), Grenzacherweg 45, CH-4125  
Riehen (CH), MUTTER, Munfred (DE/CH): 9,  
chemin de la Venoge, CH-1028 Préverenges (CH),  
RUCKLE, Thomas (DE/CH): Université de  
Lausanne, Institut de Chimie Organique BCH-  
DORIGNY, CH-1015 Lausanne (CH)

(74) Authorised agent: CURRAT, Vanessa,  
Debiopharm S.A., 17, rue des Terreaux, CH-1000  
Lausanne 9 (CH)

(81) *Designated countries*: AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW,  
ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ,  
UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,  
MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE) OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

*With international search report.*

(54) Title: Novel cyclosporin with improved activity profile

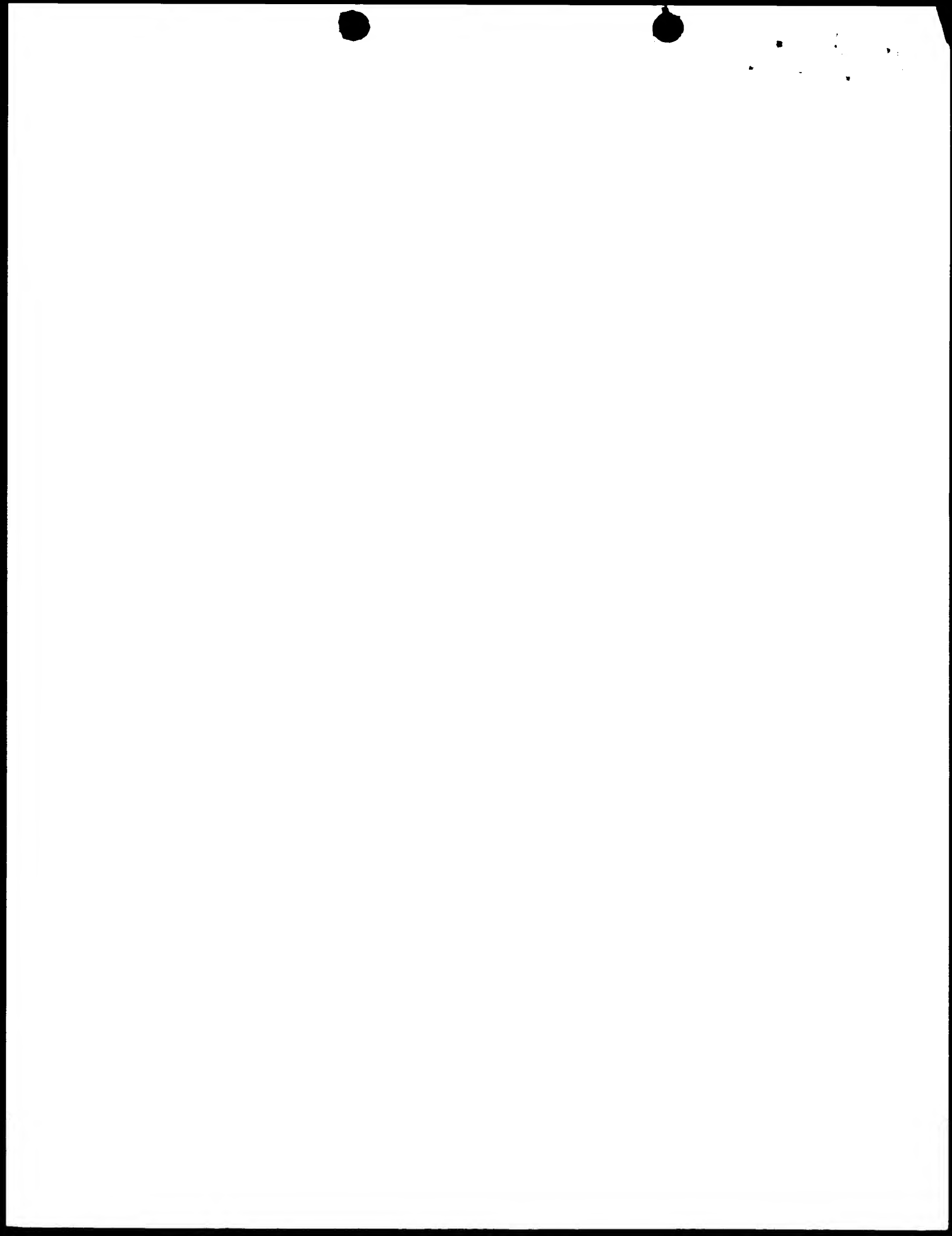
(54) Titre: Nouvelle cyclosporine ayant un profil d'activité amélioré

(57) Abstract:

The invention relates to a novel  
cyclosporin, the pharmaceutical use  
thereof and a pharmaceutical composition containing it.

(57) Abrégé

La présente invention traite d'une nouvelle  
cyclosporine, de son utilisation pharmaceutique  
ainsi que d'une composition pharmaceutique  
la comprenant.





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |    |   |
|--|----|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :<br>C07K 7/64, A61K 38/13 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 00/01715<br>(43) Date de publication internationale: 13 janvier 2000 (13.01.00) |
|--|----|---|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB99/01232

(22) Date de dépôt international: 30 juin 1999 (30.06.99)

(30) Données relatives à la priorité:  
1405/98 1er juillet 1998 (01.07.98) CH

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DEBIO-PHARM S.A. [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): WENGER, Roland, M. [CH/CH]; Grenzacherweg 45, CH-4125 Riehen (CH). MUTTER, Manfred [DE/CH]; 9, chemin de la Venoge, CH-1028 Préverenges (CH). RUCKLE, Thomas [DE/CH]; Université de Lausanne, Institut de Chimie Organique BCH - DORIGNY, CH-1015 Lausanne (CH).

(74) Mandataire: CURRAT, Vanessa; Debiopharm S.A., 17, rue des Terreaux, CH-1000 Lausanne 9 (CH).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL CYCLOSPORIN WITH IMPROVED ACTIVITY PROFILE

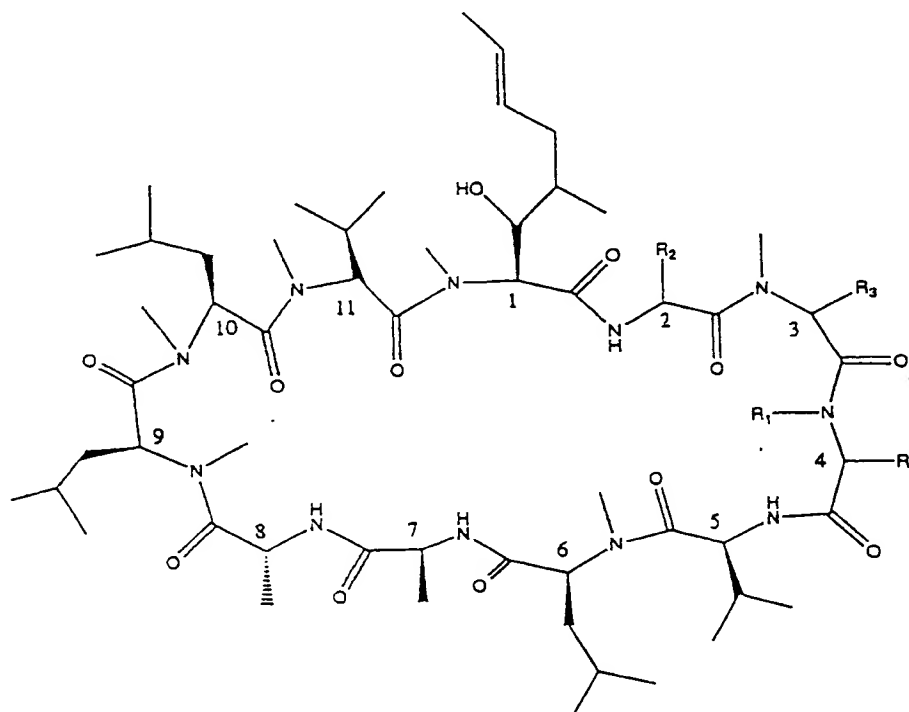
(54) Titre: NOUVELLE CYCLOSPORINE AYANT UN PROFIL D'ACTIVITÉ AMÉLIORÉ

## (57) Abstract

The invention concerns a novel cyclosporin, its pharmaceutical use and a pharmaceutical composition containing it.

## (57) Abrégé

La présente invention traite d'une nouvelle cyclosporine, de son utilisation pharmaceutique ainsi que d'une composition pharmaceutique la comprenant.



# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakhstan                                    | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

## Nouvelle cyclosporine ayant un profil d'activité amélioré

5

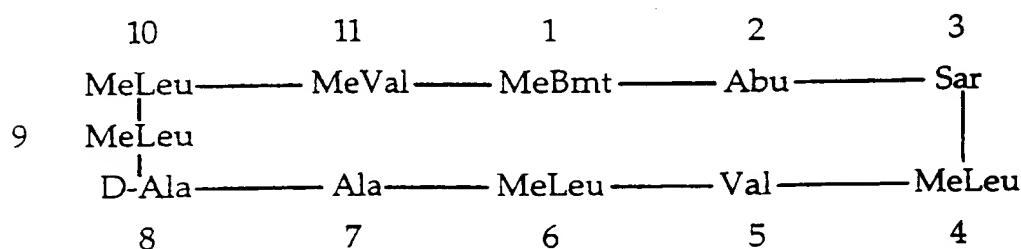
La présente invention traite d'une nouvelle cyclosporine (Cs) de son utilisation pharmaceutique ainsi que d'une composition pharmaceutique la comprenant.

10

Les Cs sont une classe de undécapeptides cycliques, poly-N-méthylés, possédant plusieurs activités pharmacologiques, en particulier ce sont des agents immunosuppresseurs, anti-inflammatoires, anti-parasitiques, suppresseurs de résistance aux  
15 drogues (anti-MDR) et anti-virales. La première cyclosporine isolée à partir d'une culture de champignon est la cyclosporine A, que l'on trouve à l'état naturel et qui est représentée par la formule suivante:

20

### Structure de la cyclosporine A



25

Abu = acide L- $\alpha$ -Aminobutyrique  
 Ala = L-Alanine  
 MeBmt = N-Méthyle-(4R)-4-[(E)-2-butényl]-4-méthyle-L-thréonine  
 Leu = L-Leucine

|   |       |                       |
|---|-------|-----------------------|
|   | MeLeu | = N-Méthyle-L-leucine |
|   | MeVal | = N-Méthyle-L-valine  |
|   | Nva   | = L-Norvaline         |
|   | Sar   | = Sarcosine           |
| 5 | Thr   | = L-Thréonine         |
|   | Val   | = L-Valine            |

Les acides aminés décrits suivant leur abréviation conventionnelle sont de configuration L à moins qu'il en soit  
10 spécifié autrement.

Depuis que cette première cyclosporine a été découverte un grand nombre d'autres variétés ont été isolées et identifiées de même que des variétés non naturelles obtenues par des méthodes  
15 synthétiques ou semi-synthétiques, ou même par l'application de techniques de culture modifiées. La production de la cyclosporine A est décrite par [Kobel et al. European Journal of applied Microbiology and biotechnology 14,237-240 (1982)]. On décrit aussi la fabrication de cyclosporines artificielles produites par méthode  
20 purement synthétique développée par R. Wenger - voir Traber et al. 1, Traber et al. 2 et Kobel et al., US 4,108,985; 4,210,581; 4,220,641; 4,288,431; 4,554,351 et 4,396,542; EP 34 567 et 54 782; WO 86/02080; Wenger 1, Transpl. Proc.15, Suppl. 1:2230 (1983); Wenger 2, Angew. chem. Int. Ed., 24,77 (1985); et Wenger 3, Progress in the  
25 chemistry of organic Natural Products 50, 123 (1986).

La cyclosporine A (CsA), isolée il y a 20 ans à partir du *Tolypocladium inflatum* possède une forte activité  
30 immunosuppressive. Elle a révolutionné la transplantation d'organes et est couramment utilisée dans le traitement de maladies auto-immunes. Pour une vision récente de l'utilisation de la CsA et ses mécanismes d'action voir Wenger et al: Cyclosporine Chemistry, Structure-activity relationships and

Mode of action, Progress in Clinical Biochemistry and Medecine, Vol. 2, 176 (1986).

L'effet thérapeutique de la CsA résulte principalement en la suppression sélective de l'activation des lymphocytes T. Cette activité immunosuppressive s'explique par le fait que la CsA se lie à un récepteur protéique intracellulaire, la cyclophiline A (CyP) formant un complexe CyP-CsA qui va interagir avec la calcineurine (CaN) et inhiber ainsi son activité phosphatase. Ainsi la transcription de familles de gènes à activation précoce sera bloquée (cf. O'Keefe, S.J; Tamura, J; *Nature* 1992, 357, 692-694).

Le sujet de la présente invention est la production d'une nouvelle cyclosporine à forte activité inhibitrice du HIV-1 (virus de l'immunodéficience humaine), n'ayant pas l'activité immunosuppressive de la CsA.

La mode d'infection de HIV de type 1 est unique parmi les rétrovirus car il nécessite l'incorporation spécifique dans son virion de la protéine cellulaire CyP qui va interagir avec la polyprotéine Gag (cf. Eltaly Kara Franke, Bi-Xing Chen *Journal of virology*, sept. 1995. Vol 69, N°9). Il est connu que la CyP se lie à la CsA et la CaN en un complexe ternaire. Cependant la fonction native de la CyP est de catalyser l'isomérisation des liaisons peptidyl-prolyl, une étape limitante et importante dans le processus permettant aux protéines d'acquérir une structure tridimensionnelle définitive. La CyP protège également les cellules contre les chocs thermiques ou sert de protéine chaperonne. Au contraire de la CsA, le produit du gène Gag du HIV-1 interdit la formation d'un complexe ternaire avec la CyP et la CaN. En fait, le virus HIV a besoin de la Cyp pour se lier avec le produit du gène Gag de manière à constituer ses propres virions (Cf. Franke, E.K; 1994 *Nature* 372:359-362). En présence de CsA il y a

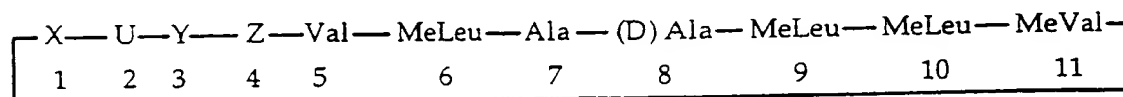
compétition directe avec la polyprotéine issue du gène Gag de HIV-1 pour se lier à la CyP. Cette CsA va agir à deux niveaux sur la réplication du cycle viral. Tout d'abord au niveau de la translocation vers le noyau du complexe préintégré puis dans la  
5 production de particules virales infectieuses.

Le brevet US 4,814,323 décrit déjà une activité anti-HIV de la CsA, cependant celle-ci présente aussi une forte activité immunosuppressive qui n'est pas souhaitée pour le traitement  
10 des patients infectés par le virus HIV. Récemment un autre type de cyclosporine a été développé, il s'agit de dérivés en position 4 tels que Melle<sup>4</sup> Cs, MeVal<sup>4</sup> Cs, ou (4-OH) MeLeu<sup>4</sup>-Cs pour ne citer que les substances les plus anti-HIV et les moins immunosuppressives. Le dérivé [(4-OH) MeLeu<sup>4</sup>-Cs] est  
15 synthétisé par oxydation de la cyclosporine A à l'aide d'un microorganisme. Un autre brevet WO 97/04005 emploie la méthode de préparation du brevet EP 484 281 ainsi que et la méthode développée par Seebach EP 194972 afin de produire des dérivés en position 3, tel que par exemple la (D)-MeSer<sup>3</sup>-(4-  
20 OH)MeLeu<sup>4</sup>-cyclosporine. Cette substance possède une meilleures affinité à la CyP, mais ne possède plus qu'une activité anti-HIV limitée par rapport au dérivé de référence Melle<sup>4</sup>-CS (NIM 811). Le caractère plus hydrophile de cette substance empêche sa pénétration dans les cellules et dans l'organisme. Ceci se reflète  
25 directement sur l'activité anti-HIV réduite de cette substance (cf. Christos Papageorgiou, J.J. Sanglier et René Traber - *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol 6, N°1, pp 23-26, 1996).

Les substances décrites dans cette invention présentent le double  
30 avantage de conserver la même affinité à la Cyp que celle observée pour la [(4 - OH) Meleu<sup>4</sup>]-Cs ou la cyclosporine A tout en ayant une activité anti-HIV identique voire supérieure à celle des dérivés de références (MeVal<sup>4</sup>-Cs ou Melle<sup>4</sup>-Cs) et nettement



supérieure à l'activité anti-HIV de la cyclosporine A ou de la (4 - OH) MeLeu<sup>4</sup>-CS. Le sujet de l'invention est de fournir une nouvelle cyclosporine, n'ayant pas l'activité immunosuppressive de la CsA et possédant un profil d'activité amélioré. Cette  
 5 nouvelle famille de Cs est caractérisée par la formule (I):



( I )

10 dans laquelle:

X est -MeBmt ou 6,7 dihydro-MeBmt-

U est -Abu, Nva, Val, Thr

Y est Sar ou (D)-MeSer ou (D)-MeAla ou (D)-MeSer (OAcyl)

Z est (N-R)aa où aa={Val, Ile, Thr, Phe, Tyr, Thr (OAc), Thr (OG<sub>1</sub>),  
 15 Phe (G<sub>2</sub>), PheCH<sub>2</sub>(G<sub>3</sub>), Tyr (OG<sub>3</sub>)} avec R={alkyl > CH<sub>3</sub>};  
 G<sub>1</sub>= {Phényle-COOH, Phényle-COOMe, Phényle-COOEt};  
 G<sub>2</sub>= {CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOMe(Et); CH<sub>2</sub>PO(OMe)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>};  
 G<sub>3</sub>= {PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOMe (Et) }

20 Ainsi en remplaçant le groupement MeLeu naturel en position 4 par un groupement N-(alkyl) aa (où alkyl > CH<sub>3</sub>), on améliore l'activité anti-HIV 1 de ce ce dérivé.

La nouvelle molécule de cyclosporine ainsi obtenue offre  
 25 l'avantage inattendu et surprenant de présenter une bien meilleure stabilité à la métabolisation que toutes les autres cyclosporines connues jusqu'à présent.

Cette nouvelle molécule résiste beaucoup mieux aux  
 30 phénomènes d'oxydation et de dégradation qui ont lieu dans la

cellule. De ce fait, la durée de vie "in vivo" de cette nouvelle N-alkyl aa Cs se trouve particulièrement prolongée.

De plus, cette nouvelle N-alkyl aa<sup>4</sup> cyclosporine possède une  
5 affinité élevée pour la CyP et présente une activité anti-HIV égale ou supérieure aux meilleures cyclosporines existantes.

La figure 1 représente la structure générale de cette nouvelle cyclosporine. Les groupements R1, R2, R3 et R4 seront largement  
10 décrits à la Table III. Ainsi en transformant ces 4 positions clés il a été possible de conserver une très bonne affinité à la cyclophiline, et d'empêcher la formation d'un complexe ternaire avec la CaN et surtout d'augmenter de manière particulièrement avantageuse sa  
15 stabilité à l'oxydation enzymatique et par conséquent son activité anti-HIV .

Cette nouvelle cyclosporine est donc principalement caractérisée par la présence en position 4 d'un résidu avec  $R > CH_3$  et  
 $R < -C_{10}H_{21}$ . On utilisera comme substituant de l'azote par  
20 exemple l'éthyle, le propyle, le butyle ou le pentyle, mais ces exemples ne sont pas limitatifs. Cette nouvelle cyclosporine est particulièrement active lorsque le résidu en position 4 est un acide aminé N-éthylé (voir dessins 2 et 3).

25 L'invention revendique également la composition pharmaceutique de la substance telle que décrite par la formule (I). Celle-ci peut-être associée à une solution acceptable d'un point de vue pharmaceutique. La formule galénique ainsi produite permet d'augmenter la solubilité dans l'eau ou de maintenir la  
30 compostion sous forme de microémulsions en suspension dans l'eau. Le but de cette invention est également de fournir un nouveau médicament qui peut être utilisé par exemple dans le traitement et la prévention du SIDA (syndrome

d'immunodéficience acquise). On utilisera tout particulièrement la cyclosporine modifiée en position 4 par un résidu Z étant N-éthyle-Valine pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du SIDA. L'application pour la  
5 prévention du SIDA n'est pas limitative. Cette substance peut aussi être employée par exemple pour ses propriétés anti-inflammatoires.

En ce qui concerne le procédé de fabrication de cette nouvelle  
10 cyclosporine nous avons utilisé les techniques classiques décrites dans la littérature ainsi que certaines méthodes spécifiques développées en laboratoire.

Le procédé de synthèse de la CsA est décrit dans : R.Wenger  
15 (Helv. Chim. Acta Vol 67 p. 502-525 (1984)). Le procédé d'ouverture de la cyclosporine A protégée (OAc) est décrit dans Peptides 1996. La molécule de CsA est traitée par le réactif de Meerwein ( $(CH_3)_3OBF_4$ ) puis scindée par traitement à l'acide dans le méthanol ou hydrolysée par l'eau, afin de la transformer en un  
20 peptide linéaire de 11 résidus d'acides aminés: H-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeVal-MeBmt(OAc)-Abu-Sar-OCH<sub>3</sub>. Ce procédé a été présenté à la conférence internationale de la société européenne des Peptides (EPS-24) à Edimbourg 8-13 septembre 1996 et publié dans PEPTIDES 1996 par R.Wenger . Ce  
25 peptide linéaire est ensuite traité selon le procédé classique de Edman afin de scinder son dernier résidu d'acide aminé (MeLeu) et de fournir notre produit de départ: le décapeptide H-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeVal-MeBmt(OAc)-Abu-Sar-OMe. Ce produit est ensuite utilisé dans les étapes suivantes:

Préparation de (1) (protection):

**Boc-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeValMeBmt(OAc)  
-Abu-Sar-OMe (1)**

- 5 A une solution de 2.83 g (2.46 mmoles) du décapeptide H-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeVal-MeBmt(OAc)-Abu-Sar-Ome dans 120 ml de dioxane sont ajoutés 0,72 ml (4.18 mmoles) d'une solution de diisopropyléthylamine et 0.65 g (2.95 mmoles) de Boc anhydride dans 50 ml de dioxane. On rajoute 17 ml d'eau à la
- 10 solution qui est mélangée pendant 2 heures à température ambiante. Le solvant est alors évaporé et le mélange réactif résultant est dissous dans 300 ml d'acétate d'éthyle puis lavé 3 x avec une solution à 5 % d'acide citrique, 3 x avec une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et enfin 3 x avec une solution en NaCl. Les
- 15 phases organiques sont séchées au moyen de Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et le solvant est finalement évaporé sous vide. On obtient ainsi 3 g (98%) du décapeptide protégé (Boc-décapeptide-méthyle ester).
- 20 Le produit est ensuite utilisé pour les voies de synthèse suivantes sans étape de purification supplémentaire. Cette substance est hydrolysée puis activée et condensée avec 1 acide aminé correspondant afin de produire un nouveau peptide à 11 résidus, produit de départ pour la cyclisation et la production d'une
- 25 nouvelle cyclosporine aux propriétés désirées.

Préparation de (2) (Hydrolyse de l'ester):

**Boc-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-MeLeu-MeLeu-MeValMeBmt(OAc)  
30 -Abu-Sar-OH (2)**

A 4.08 g (3.26 mmoles) du composé précédent (I) dans 146 ml de tétrahydrofurane sont rajoutés goutte-à-goutte (à 15 °C) 192 mg

(4.56 mmoles) de LiOH/H<sub>2</sub>O dissous dans 36 ml d'eau. On agite le tout à 15 °C. La réaction est complète au bout de 120 heures après l'addition successive de 5 portions respectivement de 1.4 équivalents de LiOH/H<sub>2</sub>O chacune. La solution obtenue est  
5 neutralisée par 0.1 N HCl et le solvant est ensuite évaporé. Le produit solide récupéré est alors dissout dans 500 ml d'acétate d'éthyle et lavé 2 x avec une solution à 5 % d'acide citrique et 2 x avec une solution de saumure. Les phases aqueuses sont extraites 4 x par l'intermédiaire de 50 ml d'acétate d'éthyle et les phases  
10 organiques regroupées sont alors séchées avec du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et évaporées. On obtient ainsi 3.84 g (95 %) du composé (2). Le produit est alors utilisé sans purifications supplémentaires.

15 Préparation de (3) (addition d'un nouvel acide aminé):  
**Boc-Val-MeLeu-Ala-(D)Ala-Meleu-Meleu-MeVal-MeBmt(OAc)-  
Abu-Sar-EtVal-OtBu (3)**

6.18 g (5 mmoles) du composé (2) sont dissous dans 250 ml de  
20 dichlorométhane anhydre sous argon. La solution est alors refroidie et on ajoute lentement sous argon 3.9 ml de N-méthylmorpholine (10 mmoles; pH 8.5) et 1.1 ml (10 mmoles) d'isobutylchloroformiate. La solution est agitée durant 15 minutes à -15 °C. On ajoute alors pendant 20 minutes une solution de 2.4 g  
25 (12 mmoles) de H-NEt Val-OtBu dissous dans 40 ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange est alors agité 1 heure à -15°C, puis 1 heures à 0° C et enfin toute la nuit à température ambiante. Par la suite, on rajoute 400 ml de dichloromèthane puis on opère à 3 extractions par une solution d'acide citrique à 5 %  
30 suivie de 3 extractions par une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et enfin 3 dernières extractions avec une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre puis

filtrées et finalement le solvant est évaporé. On récupère après chromatographie 4.42 g (62 %) de undécapeptide pur.

5 Préparation de (4) (déprotection):

H-Val-MeLeu-Ala-(D)-Ala-MeLeu-MeLeu-MeVal-MeBmt(OAc)-  
Abu-Sar-EtVal-OH (4)

830 mg (0.58 mmole) de undécapeptide protégé (4) sont dissous  
10 dans 15 ml de dichlorométhane pur. A cette solution on ajoute  
pendant 3 min. à température ambiante 3.2 ml d'acide  
trifluoroacétique. La réaction est suivie par une HPLC qui s'avère  
complète au bout de 1 h 30. Le solvant est évaporé et le restant de  
l'acide trifluoroacétique est évaporé 2 x en présence d'acétate  
15 d'éthyle.

Le produit brut (900 mg) est purifié par chromatographie [150 g de  
gel de silice (0.4-0.63)], utilisation comme éluants de  
dichlorométhane/méthanol/ triéthylamine ( 17:3:0.05 ) pour  
20 éluer 700 mg (95 %) de undécapeptide déprotégé (4) pur.

Préparation de (5) (cyclisation):

MeBmt(OAc)<sup>1</sup>-EtVal<sup>4</sup>-Cs (5)

25 275 mg de TFFH (1.04 mmoles) sont dissous sous argon dans 3.45 l  
de dichlorométhane anhydre. L'undécapeptide déprotégé (4) [438  
mg (0.347 mmole)] est alors dissous dans 40 ml de  
dichlorométhane anhydre et 0.52 ml (3.82 mmoles) de collidine y  
sont ajoutés. Cette solution de peptide légèrement basique est  
30 ajoutée goutte-à-goutte à la solution de TFFH durant 20 min sous  
argon et agitation vigoureuse. Après 1 h 30 tout le matériel de  
départ est cyclisé. Pour emprisonner l'excès de TFFH on ajoute 5  
ml d'eau puis la solution est évaporée. On ajoute 200 ml de

dichlorométhane puis le tout est lavé respectivement 3 x avec une solution 0.1 N de HCl aqueux, 3 x avec une solution de saumure puis séché avec du  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtré et le solvant est évaporé. On obtient 360 mg d'une huile jaunâtre. Le produit brut  
5 est purifié par chromatographie en gel de silice en utilisant 100 g de gel de silice (0.04-0.0063 mm) et 1 % de méthanol dans de l'acétate d'éthyle comme éluant. On produit ainsi 230 mg (54 %) du dérivé (5) pur.

10 Clivage du groupe acétate de MeBmt (OAc)-EtVal<sup>4</sup>-Cs (5) et production de EtVal<sup>4</sup>-Cs (6):

A une solution de 700 mg (0.562 mmole) du dérivé de Cs (5) dans 28 ml de Me OH on ajoute goutte-à-goutte sous argon 1.44 ml  
15 d'une solution 0.45 molaire de  $\text{NaOCH}_3$  dans du MeOH (0.647 mmole). [La solution de  $\text{NaOCH}_3$  dans le méthanol est préparée par addition de sodium au MeOH pur]. La réaction est complète après 48 h sous agitation à température ambiante. Le mélange est amené à pH 5 par addition de 50 % d'acide acétique dans l'eau. Les  
20 solvants sont éliminés sous vide. Le produit brut est dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle et extrait 2 x à l'eau. La phase aqueuse est réextraite avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis les phases organiques combinées sont lavées 2x par une solution de saumure, séchées par du  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et le solvant est évaporé.

25

Le produit obtenu (750 mg) est chromatographié sur 180 g de gel de silice (0.04-0.063 mm) en utilisant une solution d'acétone/hexane 1:1. (fractions de 20 ml). On produit ainsi 550 mg (82 %) de (EtVal<sup>4</sup>) Cs (6).

30

### Préparation de H-EtVal-Ot-Bu:

A une suspension de 5 g (23.8 mmoles) de H-ValOtBu x HCl dans 1 l de triméthylorthoformate, on ajoute sous argon 4.1 ml (23.83  
5 mmoles) de diisopropyléthylamine. Au bout de 10 minutes la suspension devient claire. A cette solution on ajoute goutte-à-goutte en conditions anhydres 13.5 ml (0.24 mmole) d'acétaldéhyde dissous dans 30 ml de triméthylorthoformate. La réaction est agitée pendant 45 minutes sous argon à température  
10 ambiante.

En utilisant un faible vide on élimine l'excès d'acétaldéhyde par évaporation durant 1 h 30. A cette solution, on ajoute sous argon 25 g (0.112 mmole) de NaBH(OAc)<sub>3</sub> solide. Après 15 minutes la  
15 solution est refroidie à 0°C et on ajoute lentement 500 ml d'une solution aqueuse d'HCl à 2 %.

Le triméthylorthoformate est évaporé sous vide et le reste de la solution aqueuse est dilué dans 300 ml d'eau. Cette solution est  
20 alors extraite 2 x avec 100 ml de diéthyléther. La phase organique est ensuite réextraite 3 x avec une solution de HCl aqueux à 0.1 N. Les phases aqueuses recombinaées sont refroidies à 0°C, puis le pH est amené à 9 au moyen de NaOH(2N). La solution devient alors trouble. La suspension aqueuse est extraite 4 x au moyen de 100  
25 ml de diéthyléther. Les phases organiques recombinaées sont ensuite séchées par le Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> filtrées et le solvant est finalement évaporé.

4.2 g d'une huile jaunâtre résultant de cette étape sont purifiés par  
30 chromatographie en utilisant 900 g d'un gel de silice (0.04-0.063 mm) ainsi qu'un mélange d'hexane/acétate d'éthyle 8:2 comme éluant. On obtient finalement 3.13 g (65 %) de H-EtLeu-OtBu pur.



Les résultats de la table I montrent l'affinité des dérivés de Cs à la cyclophiline A dans un test ELISA compétitif décrit par Quesniaux dans Eur. J. Immunology 1987, 17, 1359-1365. Dans ce test lors de l'incubation avec la cyclophiline, on ajoute à la Cs à tester de la Cs liée à la BSA (sérum albumine). On calcule alors la concentration requise pour obtenir 50 % d'inhibition ( $CI_{50}$ ) de la réaction témoin en absence de compétiteur. Les résultats sont exprimés par l'indice de liaison IL qui est le rapport de la  $CI_{50}$  du dérivé et de la  $CI_{50}$  de la CsA. Un indice de liaison (IL) de 1.0 indique que le composé testé se lie aussi bien que la CsA. Une valeur inférieure à 1.0 indique que le dérivé se lie mieux que la CsA, de même une valeur supérieure à 1.0 signifie que le dérivé se lie moins bien à la CyP que la CsA

**TABLE I**

| Substance | Structure  | IL  | IR   |
|-----------|--|-----|------|
| UNIL 001  | CsA  | 1.0 | 1.0  |
| UNIL 002  | MeVal <sup>4</sup> -Cs                             | 0.6 | >200 |
| UNIL 004  | EtVal <sup>4</sup> -Cs                             | 1.0 | >200 |
| UNIL 007  | Melle <sup>4</sup> -Cs                             | 0.5 | >200 |
| UNIL 013  | Et Ile <sup>4</sup> -Cs                            | 1.3 | >200 |
| UNIL 014  | Et Phe(4-CH <sub>2</sub> PO(OMe) <sub>2</sub> )-Cs | 0.5 | >200 |

La Cs est considérée être immunosuppressive lorsque son activité dans la réaction de mélange lymphocytaire (MLR) est supérieure à 5 %. La réaction (MLR) est décrite par T. Meo dans "Immunological methods", L. Lefkovits et B. Devis, Eds, Académie Prev. N.Y. pp: 227-239 (1979).

Des cellules de la rate ( $0.5 \cdot 10^6$ ) provenant de souris Balb/c (femelles, 8 à 10 semaines) sont co-incubées 5 jours en présence de cellules de la rate traitées provenant de souris CBA (femelles, 8 à 10 semaines). Ces cellules ont été traitées par la mitomycine C ou  
5 ont été irradiées à 2000 rads. Les cellules allogéniques de rate non irradiées présentent une réponse proliférative chez les cellules Balb/c que l'on peut mesurer par l'incorporation dans l'ADN d'un précurseur marqué. Lorsque les cellules stimulatrices sont irradiées (ou traitées à la mitomycine C) les cellules de Balb/c ne  
10 présentent plus une réponse proliférative mais conservent cependant leur antigénicité. La  $CI_{50}$  calculée dans le test de MLR est comparée à la  $CI_{50}$  correspondant à la CsA dans une expérience parallèle. On trouve ainsi l'indice IR étant le rapport de la  $CI_{50}$  du test MLR des dérivés sur la  $CI_{50}$  de la cyclosporine A.

15

De la même façon que pour l'indice de liaison (IL) précédent, une valeur de 1.0 pour l'IR signifie une activité similaire à la CsA. De même, une valeur inférieure signifie une meilleure activité et une valeur supérieure à 1.0 démontre une activité du composé  
20 inférieure à celle de la CsA.

Une valeur d'IR > 20 montre que la substance est non-immunosuppressive. Les valeurs d'immunosuppression des dérivés sont données dans la table I.

25

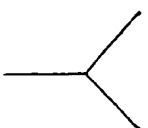
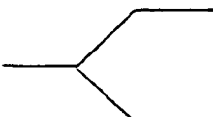
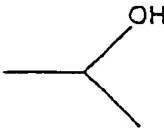
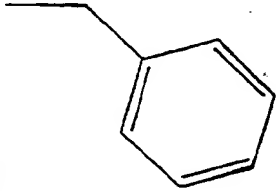
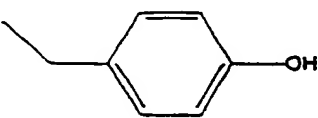
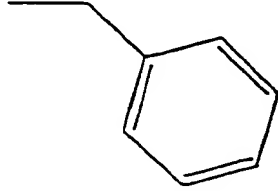
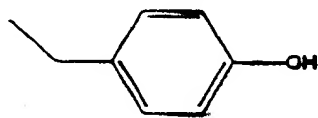
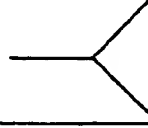
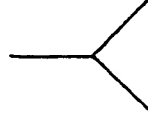
La table II décrit le pourcentage de protection lors d'une infection par le HIV d'une lignée cellulaire CEM-SS. La protection de cette lignée en présence d'un dérivé de Cs est comparée à l'infection d'une lignée cultivée en absence de dérivé de Cs (témoin  
30 contrôle). Une valeur moyenne est établie à une concentration du dérivé de  $2 \cdot 10^{-6}$  molaire. La mesure de cette activité anti-HIV a été effectuée par le NCI (National Cancer Institute) à Washington aux USA.

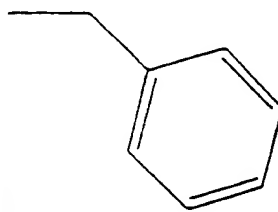
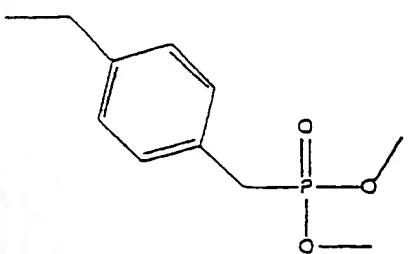
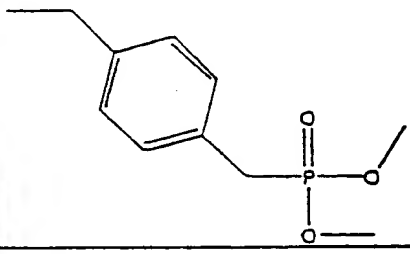
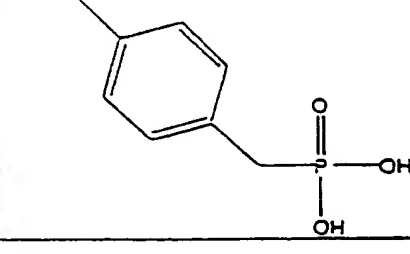
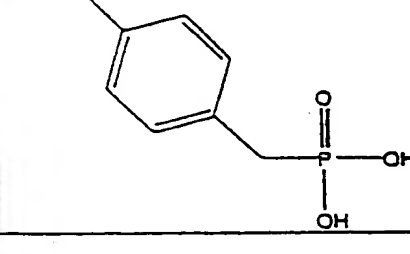
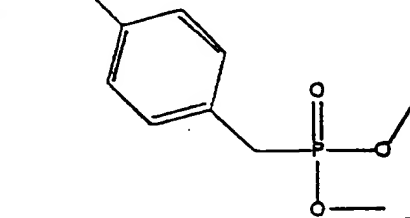
TABLE II

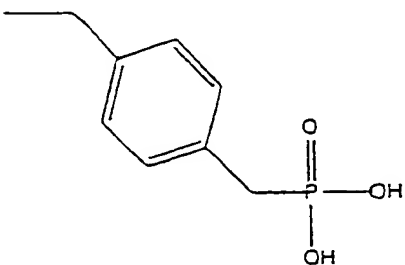
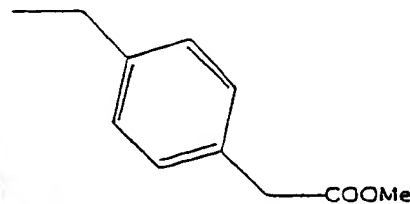
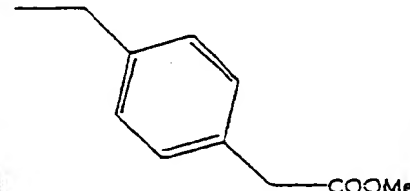
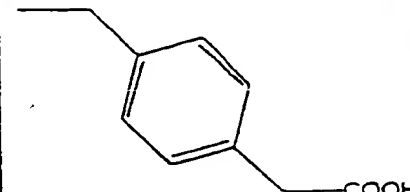
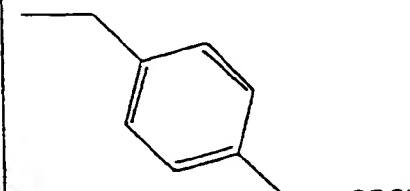
| Substance | Structure              | Pourcentage de protection à HIV |
|-----------|------------------------|---------------------------------|
| UNIL 002  | MeVal <sup>4</sup> -Cs | 66.4                            |
| UNIL 004  | EtVal <sup>4</sup> -Cs | 74.9                            |
| UNIL 007  | Melle <sup>4</sup> -Cs | 68.5                            |

Un meilleur pourcentage de protection à l'infection par le HIV  
5 obtenu pour le composé Et Val<sup>4</sup>-Cs (comparé aux deux autres  
références connues pour être 10 x meilleures que la CsA)  
démontre l'avantage de la substitution par un N-éthyle en  
position 4. Cette remarque est encore plus valable lorsque l'on  
compare l'affinité à la CyP de chaque substance. On obtient pour le  
10 dérivé Et Val<sup>4</sup>-Cs une affinité à la Cyp semblable à celle de la CsA  
(IL=1.0) alors que les dérivés MeVal<sup>4</sup>-Cs et Melle<sup>4</sup>-Cs démontrent  
une affinité à la Cyp supérieure (IL=0.6 et 0.5 respectivement). A  
une affinité à la Cyp plus faible de EtVal<sup>4</sup>-Cs correspondant une  
activité anti-HIV plus forte. Ceci démontre bien la valeur de cette  
15 nouvelle dérivation.

TABLE III

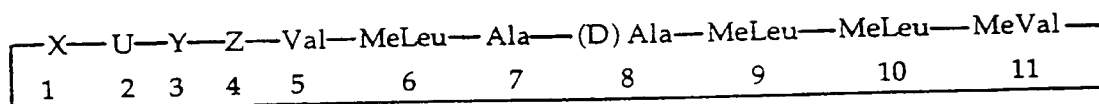
| Substance                                  | R <sub>1</sub>                   | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>      | R <sub>4</sub>  | [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> |
|--|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|---|--------------------------------|
| EtVal <sup>4</sup> CS                      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |    | c=0.07,<br>MeOH<br>-177        |
| Edle <sup>4</sup> CS                       | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |    | c=0.05,<br>MeOH<br>-204        |
| EtThr <sup>4</sup> CS                      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |    |                                |
| EtPhe <sup>4</sup> CS                      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |    | c=0.14,<br>MeOH<br>-159        |
| EtTyr <sup>4</sup> CS                      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |   |                                |
| MePhe <sup>4</sup> CS                      | -CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |   | c=0.06,<br>MeOH<br>-134        |
| MeTyr <sup>4</sup> CS                      | -CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |   | c=0.07,<br>MeOH<br>-95         |
| D-MeAla <sup>3</sup> EtVal <sup>4</sup> CS | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>    |  | c=0.12,<br>MeOH<br>-145        |
| D-MeSer <sup>3</sup> EtVal <sup>4</sup> CS | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> OH |  |                                |

| Substance  | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>      | R <sub>4</sub>   | [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|--|--------------------------------|
| D-MeAla <sup>3</sup> -EtPhe <sup>4</sup> CS  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>     |    | c=0.06,<br>MeOH<br>-138        |
| D-MeAla <sup>3</sup> -EtPhe <sup>4</sup> (4-CH <sub>2</sub> -PO(OMe) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>    |    |                                |
| D-MeSer <sup>3</sup> -EtPhe <sup>4</sup> (4-CH <sub>2</sub> -PO(OMe) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> OH |   |                                |
| D-MeAla <sup>3</sup> -EtPhe <sup>4</sup> (4-CH <sub>2</sub> -PO(OH) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub>    |  |                                |
| D-MeSer <sup>3</sup> -EtPhe <sup>4</sup> (4-CH <sub>2</sub> -PO(OH) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> OH |  |                                |
| EtPhe <sup>4</sup> (4-CH <sub>2</sub> -PO(OMe) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H                  |  | c=0.05,<br>MeOH<br>-136        |

| Substance   | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>   | [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> |
|---|---------------------------------|---------------------------------|------------------|--|--------------------------------|
| EtPhe <sup>4</sup> (4-CH <sub>2</sub> -PO(OH) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H               |    |                                |
| EtPhe(4-CH <sub>2</sub> COOMe) <sup>4</sup> CS                            | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H               |    | c=0.15,<br>MeOH<br>-160        |
| D-MeAla <sup>3</sup> -EtPhe(4-CH <sub>2</sub> COOMe) <sup>4</sup> CS      | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> |   |                                |
| EtPhe(4-CH <sub>2</sub> COOH) <sup>4</sup> CS                             | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -H               |  |                                |
| D-MeAla <sup>3</sup> -EtPhe(4-CH <sub>2</sub> COOH) <sup>4</sup> CS       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | -CH <sub>3</sub> |  |                                |

## Revendications

- 5 1) Cyclosporine de synthèse caractérisée par la formule:



dans laquelle:

X est -MeBmt ou 6,7 dihydro-MeBmt-

- 10 U est -Abu, Nva, Val, Thr

Y est Sar ou (D)-MeSer ou (D)-MeAla ou (D)-MeSer (OAcyl)

Z est (N-R)aa où aa={Val, Ile, Thr, Phe, Tyr, Thr (OAc), Thr (OG<sub>1</sub>),  
Phe (G<sub>2</sub>), PheCH<sub>2</sub>(G<sub>3</sub>), Tyr (OG<sub>3</sub>)} avec R={alkyl > CH<sub>3</sub>};

G<sub>1</sub>= {Phényle-COOH, Phényle-COOMe, Phényle-COOEt};

- 15 G<sub>2</sub>= {CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOMe(Et), CH<sub>2</sub>PO(OMe)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>};

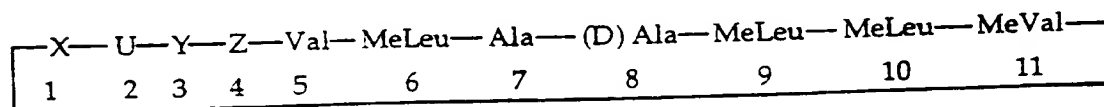
G<sub>3</sub>= {PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOMe (Et)}.

- 2) Cyclosporine selon la revendication 1, caractérisée en ce que le  
résidu Z en position 4 est (R)Val avec R > CH<sub>3</sub> et R < -C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>.

20

- 3) Cyclosporine selon l'une quelconque des revendications  
précédentes caractérisée en ce que le résidu Z en position 4 est  
N-éthyle-Valine.

- 25 4) Composition pharmaceutique contenant le composé  
caractérisé par la formule:



dans laquelle:

X est -MeBmt ou 6,7 dihydro-MeBmt-

U est -Abu, Nva, Val, Thr

Y est Sar ou (D)-MeSer ou (D)-MeAla ou (D)-MeSer (OAcyl)

- 5 Z est (N-R)aa où aa={Val, Ile, Thr, Phe, Tyr, Thr (OAc), Thr (OG<sub>1</sub>),  
Phe (G<sub>2</sub>), PheCH<sub>2</sub>(G<sub>3</sub>), Tyr (OG<sub>3</sub>)} avec R={alkyl > CH<sub>3</sub>};  
G<sub>1</sub>={Phényle-COOH, Phényle-COOMe, Phényle-COOEt};  
G<sub>2</sub>={CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOMe(Et), CH<sub>2</sub>PO(OMe)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>};  
G<sub>3</sub>={PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOMe (Et)}.

10

- 5) Composition pharmaceutique selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est associée à une solution acceptable au point de vue pharmaceutique.

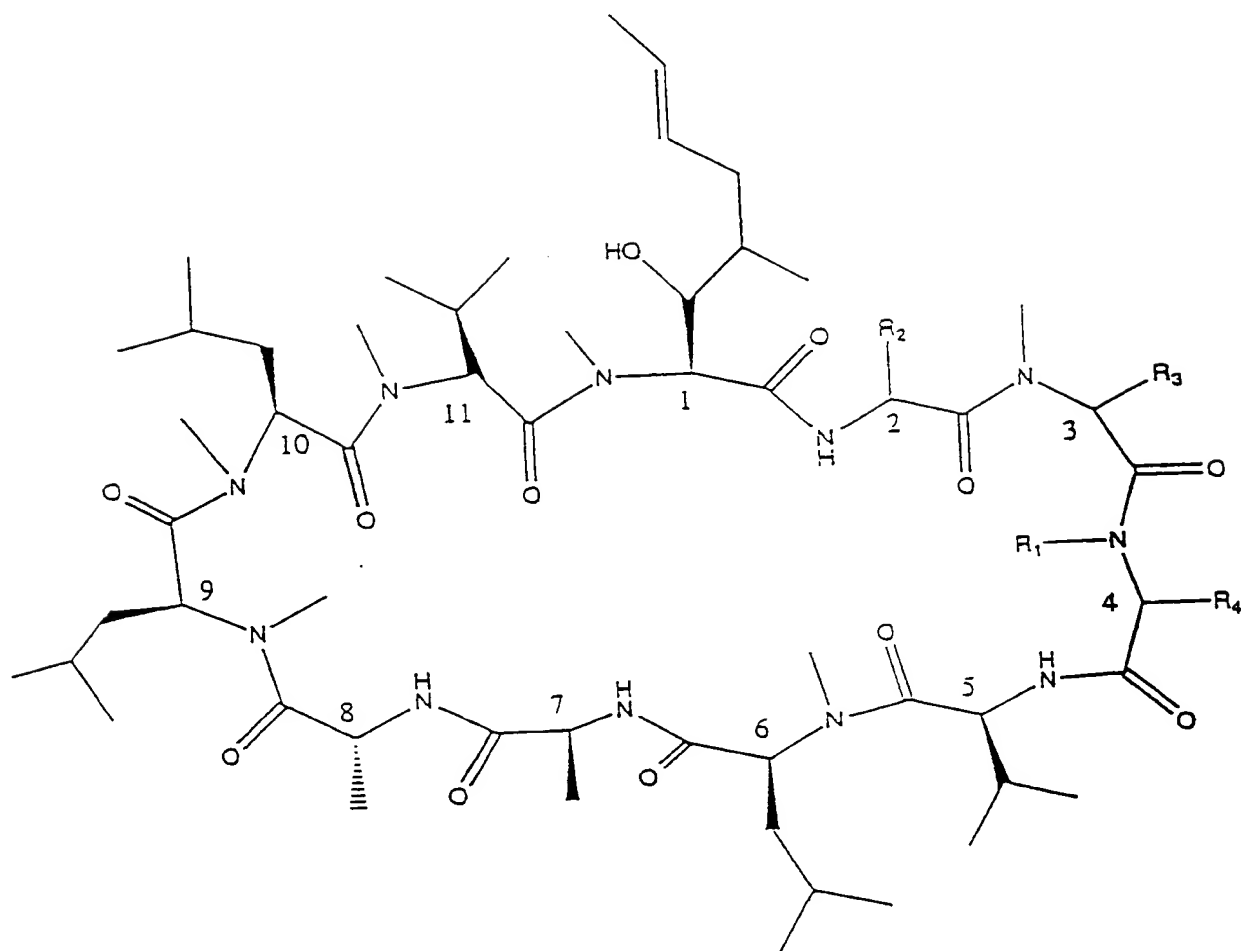
- 15 6) Utilisation de la cyclosporine selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du SIDA.

- 20 7) Utilisation de la cyclosporine selon la revendication 3 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du SIDA.



1/3

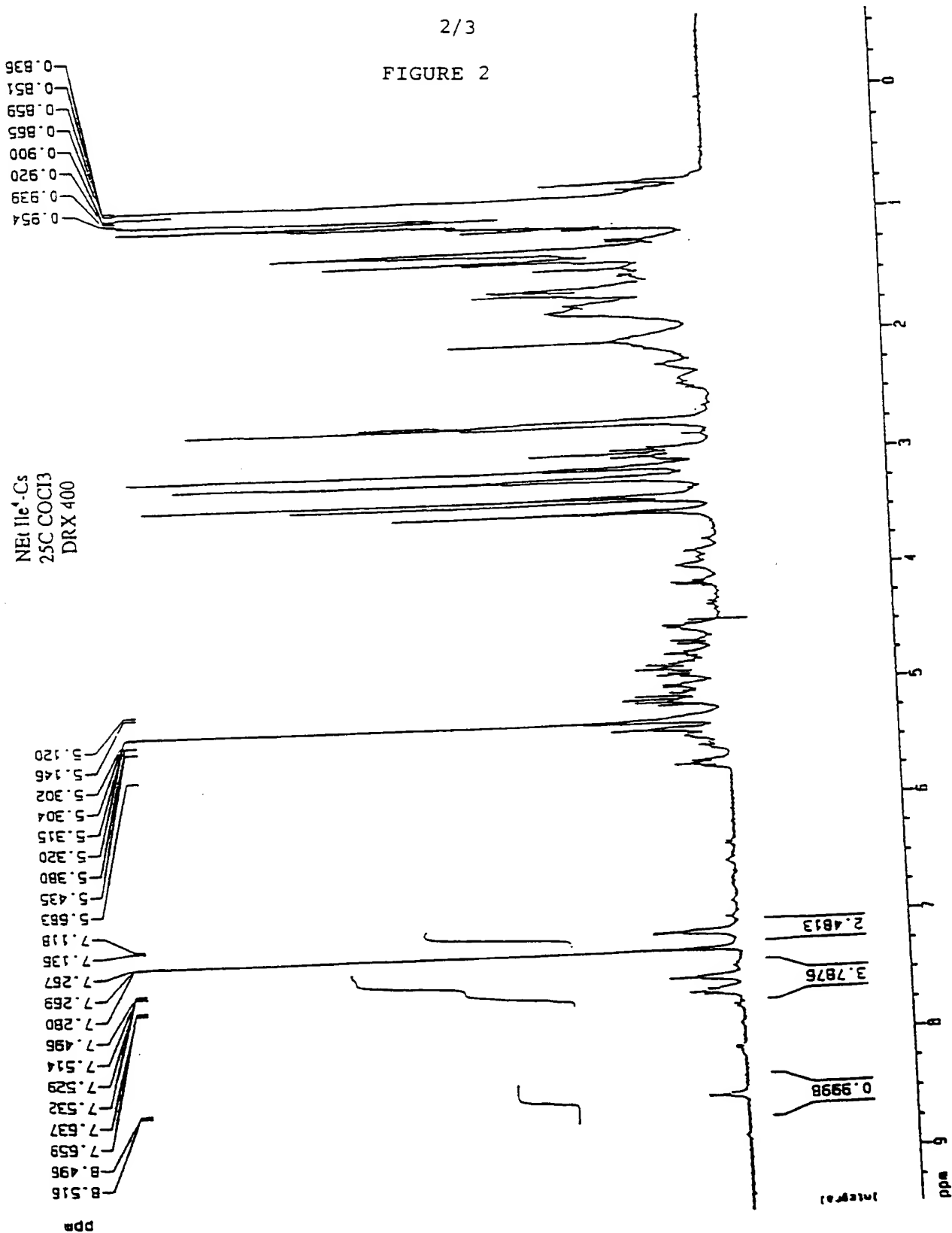
FIGURE 1



526 Rec'd PCT/PTO 28 DEC 2000

2/3

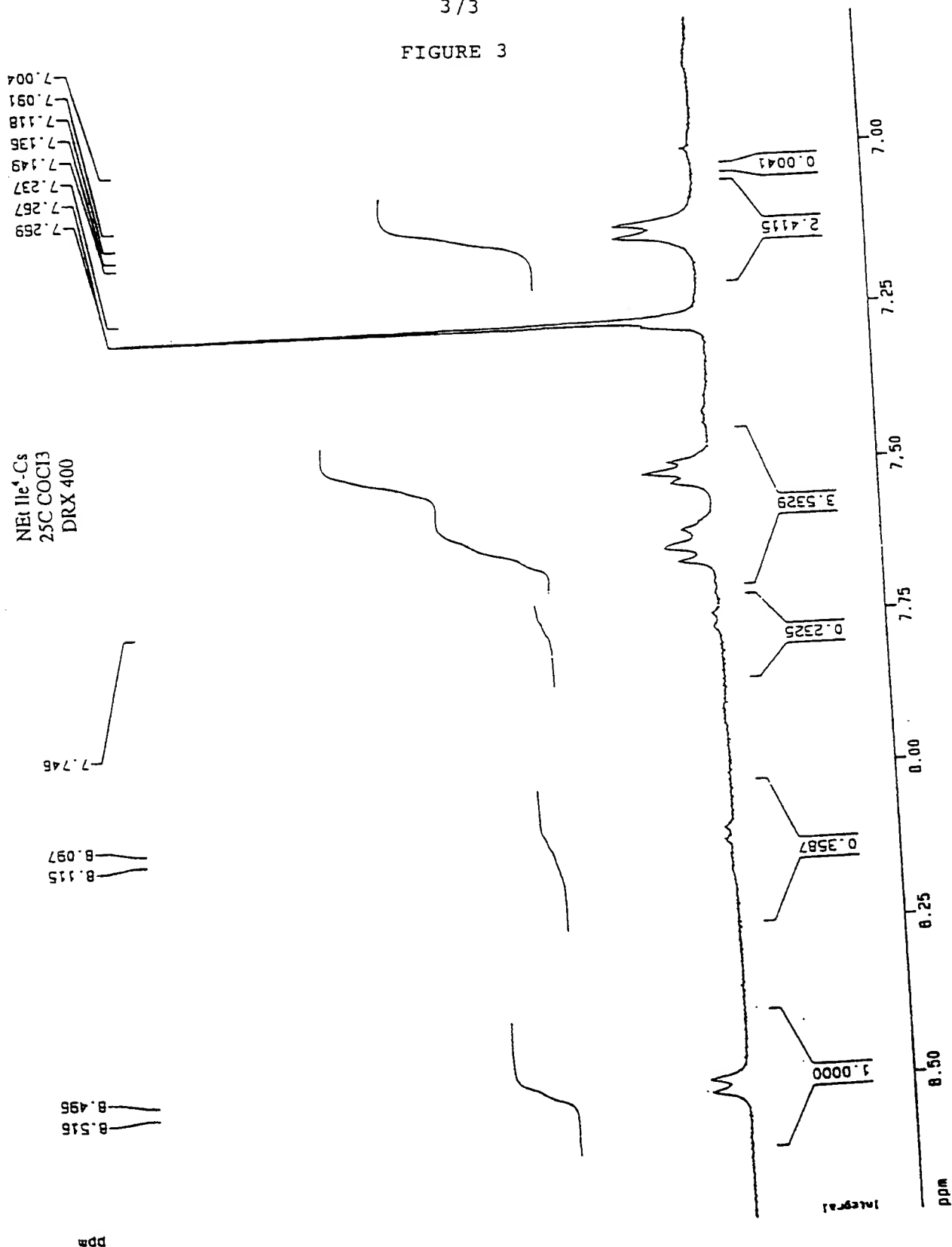
FIGURE 2





3/3

FIGURE 3



526 Rec'd P.O. 17/10

2-8 DEC 2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IB 99/01232

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K/64 A61K38/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | EP 0 484 281 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE))<br>6 May 1992 (1992-05-06)<br>page 4, line 45 - line 56<br>---  |                       |
| A          | PAPAGEORGIOU C ET AL: "ANTI HIV-1 ACTIVITY OF A HYDROPHILIC CYCLOSPORIN DERIVATIVE WITH IMPROVED BINDING AFFINITY TO CYCLOPHILIN A"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 1, 1996, pages 23-26, 497, XP000615812<br>--- |                       |
| A          | WO 97 04005 A (CHEM AG C ; LUECHINGER JEAN M (CH)) 6 February 1997 (1997-02-06)<br>-----   |                       |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 1999

Date of mailing of the international search report

04/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervigni, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 99/01232

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0484281                                | A | 06-05-1992          | AT 148469 T                | 15-02-1997          |
|   |   |                     | AU 649277 B                | 19-05-1994          |
|   |   |                     | AU 8692391 A               | 07-05-1992          |
|   |   |                     | CA 2054590 A               | 03-05-1992          |
|   |   |                     | CS 9103297 A               | 13-05-1992          |
|   |   |                     | DE 69124459 D              | 13-03-1997          |
|   |   |                     | DE 69124459 T              | 10-07-1997          |
|   |   |                     | DK 484281 T                | 17-02-1997          |
|   |   |                     | ES 2095926 T               | 01-03-1997          |
|   |   |                     | FI 915135 A                | 03-05-1992          |
|   |   |                     | GR 3022592 T               | 31-05-1997          |
|   |   |                     | HK 1005741 A               | 22-01-1999          |
|   |   |                     | HU 212674 B                | 30-09-1996          |
|   |   |                     | IL 99912 A                 | 12-09-1996          |
|   |   |                     | JP 2740775 B               | 15-04-1998          |
|   |   |                     | JP 5208996 A               | 20-08-1993          |
|   |   |                     | MX 9101869 A               | 01-04-1993          |
|   |   |                     | PT 99410 A, B              | 30-09-1992          |
|   |   |                     | SK 278808 B                | 04-03-1998          |
|   |   |                     | US 5767069 A               | 16-06-1998          |
|   |   |                     | ZA 9108718 A               | 03-05-1993          |
|   |   |                     | PL 168609 B                | 29-03-1996          |
|   |   |                     | RU 2085589 C               | 27-07-1997          |
| WO 9704005                                | A | 06-02-1997          | AU 6700196 A               | 18-02-1997          |
|   |   |                     | BR 9609795 A               | 16-03-1999          |
|   |   |                     | CA 2226880 A               | 06-02-1997          |
|   |   |                     | CN 1192750 A               | 09-09-1998          |
|   |   |                     | CZ 9800051 A               | 15-04-1998          |
|   |   |                     | EP 0842191 A               | 20-05-1998          |
|   |   |                     | HU 9900405 A               | 28-06-1999          |
|   |   |                     | NO 980195 A                | 15-01-1998          |
|   |   |                     | PL 324531 A                | 08-06-1998          |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der 'e Internationale No

PCT/IB 99/01232

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07K7/64 A61K38/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Categorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A           | EP 0 484 281 A (SANDOZ AG ; SANDOZ LTD (CH); SANDOZ AG (DE))<br>6 mai 1992 (1992-05-06)<br>page 4, ligne 45 - ligne 56<br>----  |                               |
| A           | PAPAGEORGIOU C ET AL: "ANTI HIV-1 ACTIVITY OF A HYDROPHILIC CYCLOSPORIN DERIVATIVE WITH IMPROVED BINDING AFFINITY TO CYCLOPHILIN A"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 6, no. 1, 1996, pages 23-26, 497, XP000615812<br>---- |                               |
| A           | WO 97 04005 A (CHEM AG C ; LUECHINGER JEAN M (CH)) 6 février 1997 (1997-02-06)<br>-----   |                               |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cervigni, S

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No

PCT/IB 99/01232

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0484281 A                                    | 06-05-1992             | AT 148469 T                             | 15-02-1997             |
|   |                        | AU 649277 B                             | 19-05-1994             |
|   |                        | AU 8692391 A                            | 07-05-1992             |
|   |                        | CA 2054590 A                            | 03-05-1992             |
|   |                        | CS 9103297 A                            | 13-05-1992             |
|   |                        | DE 69124459 D                           | 13-03-1997             |
|   |                        | DE 69124459 T                           | 10-07-1997             |
|   |                        | DK 484281 T                             | 17-02-1997             |
|   |                        | ES 2095926 T                            | 01-03-1997             |
|   |                        | FI 915135 A                             | 03-05-1992             |
|   |                        | GR 3022592 T                            | 31-05-1997             |
|   |                        | HK 1005741 A                            | 22-01-1999             |
|   |                        | HU 212674 B                             | 30-09-1996             |
|   |                        | IL 99912 A                              | 12-09-1996             |
|   |                        | JP 2740775 B                            | 15-04-1998             |
|   |                        | JP 5208996 A                            | 20-08-1993             |
|   |                        | MX 9101869 A                            | 01-04-1993             |
|   |                        | PT 99410 A, B                           | 30-09-1992             |
|   |                        | SK 278808 B                             | 04-03-1998             |
|   |                        | US 5767069 A                            | 16-06-1998             |
|   |                        | ZA 9108718 A                            | 03-05-1993             |
|   |                        | PL 168609 B                             | 29-03-1996             |
|   |                        | RU 2085589 C                            | 27-07-1997             |
| WO 9704005 A                                    | 06-02-1997             | AU 6700196 A                            | 18-02-1997             |
|   |                        | BR 9609795 A                            | 16-03-1999             |
|   |                        | CA 2226880 A                            | 06-02-1997             |
|   |                        | CN 1192750 A                            | 09-09-1998             |
|   |                        | CZ 9800051 A                            | 15-04-1998             |
|   |                        | EP 0842191 A                            | 20-05-1998             |
|   |                        | HU 9900405 A                            | 28-06-1999             |
|   |                        | NO 980195 A                             | 15-01-1998             |
|   |                        | PL 324531 A                             | 08-06-1998             |